

1. フマル酸チアムリンについて

近 藤 房 生

(宮崎大学農学部獣医公衆衛生学教室)

Tiamulin hydrogen fumarate

Fusao KONDO

Department of veterinary public health,
Faculty of Agriculture, Miyazaki University

1. 開発の経緯

フマル酸チアムリンはプロウロムチリンの半合成誘導体であり、従ってその起源はプロウロムチリンの発見にさかのぼる。

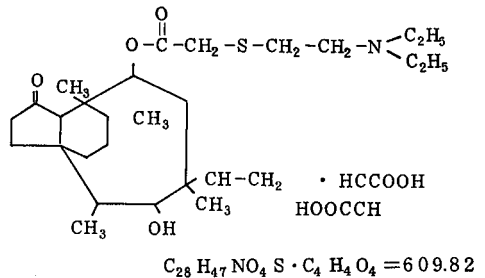
プロウロムチリンは1951年 Kanavaph らにより *Pleurotus mutilus* の培養濾液から得られたジテルペン系抗生物質であり、その化学構造式は1963年 Birch により解明された。

1970年、サンド社とスクイブ社の研究陣がこのプロウロムチリンに化学的修飾を行い、抗 *Mycoplasma* 活性や抗豚赤痢菌活性等の強いフマル酸チアムリンを発見した。

わが国においては、1976年より三共、日本全業工業、サンド薬品、日本スクイブ社の4社がチアムリン研究会を設け共同研究を開始し、各種基礎的試験、臨床試験を実施し、*Mycoplasma* による鶏慢性呼吸器病 (CRD) や豚流行性肺炎 (MP S: *Mycoplasmal pneumonia of swine*), *Treponema hyodysenteriae* (以下 *T. hyodysenteriae*) による豚赤痢、さらに *Haemophilus pleuropneumoniae* (以下 *H. pleuropneumoniae*) によるヘモフィルス感染症に対して優れた予防および治療効果を有することを確認し、1981年に発売が開始された。

2. 化 学

フマル酸チアムリン (以下チアムリンと略す) の一般名、化学名、構造式、分子式および分子量を図1に示した。



一般名：フマル酸チアムリン (Tiamulin hydrogen fumarate)

化学名：14-デオキシン-14-〔(2-ジエチルアミノエチル)-チオアセトキシ〕ムチリンフマル酸塩
14-deoxy-14-〔(2-diethylaminoethyl)-thioacetoxy〕mutilin hydrogen fumarate

図1 フマル酸チアムリンの化学

チアムリンは、白色～帯黄白色の結晶性粉末で、水に溶けやすく熱に対して経時的に安定な化合物である。ただし、フェードメータ中で24時間光照射した場合、外観の変化はみられないが、薄層クロマトグラム上で2～3個の分解物スポットが認められたが、これらの分解物は微量なため構造決定は困難であった。

3. 安定性

チアムリン2%散を子豚用配合飼料へ添加し、飼料中での経時的安定性を検討した。子豚人工乳前期用飼料中では室温経時および苛酷経時において、3週間までチアムリン力価の低下はほとんど見られなかった。子豚人工乳後期用飼料中では、室温経時3週間では力価の低下は認められなかったが、加温(40℃)経時3週においてやや力価の低下がみられた。

従ってチアムリン散は、通常の保存状態では飼料に混合後2~3週間は安定である。

4. 毒性

マウス(JCL-ICR, NMR I系), ラット(Wister, Sprague-Dawley系)を用いて、経口、皮下投与による急性毒性(LD₅₀)を求めたが、全投与群において特筆すべき変化は認められなかった(表1)。

表1 急性毒性(LD₅₀, 7日間観察)

(単位: mg/kg)

| 投与経路 | 動物性別 | マウス | | ラット | |
|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 経口 | | 740 | 690 | 2,800 | 2,650 |
| 皮下 | | 1,150 | 1,100 | 3,060 | 2,900 |

社内報告: 三共(株)特品営業部 (1981)

また、ラットを用いたチアムリンの亜急性、慢性毒性試験においても、各投与群で特に変化は観察されなかった。

さらにラット、ウサギによる生殖器毒性試験が種々検討されたが、検査した項目はすべて正常範囲内であり、チアムリンには胚芽致死作用、催奇形性作用のいずれも異常は認められなかった。

また、大腸菌、*Salmonella* を用いた復帰変異試験(Ames Test)および枯草菌によるDNA損傷性試験(Rec-assay)が検討されたが、両試験とも陰性であり、チアムリンには突然変異誘起性はないものと考えられた。

5. 抗菌スペクトル

1) 一般細菌に対する抗菌力

勝野らは、28株のグラム陽性菌および42株のグラム陰性菌を供試し、感受性試験を行うと共に他の薬剤との抗菌力の比較を行った。それらの結果の一部を表2に示した。

グラム陽性桿菌では *Bacillus*, *Mycobacterium* には感受性は低かったが、*Corynebacterium*, *Clostridium* の最小発育阻止濃度(以下MIC)はすべて1.0 μg/ml以下と高い感受性を示した。

また、グラム陽性球菌は *Streptococcus pneumoniae* および *Streptococcus faecalis* の各1株を除くすべての菌株はMIC 0.2~1.56 μg/mlであった。

グラム陰性桿菌に対しては一般に抗菌力が弱く、*Salmonella*, 大腸菌, *Bordetella* などのMICは50~100 μg/mlであったが、*Brucella*では0.05~12.5 μg/mlと比較的高い感受性を示した。

他剤との抗菌力の比較においては、チアムリンは *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Staphylococcus* および *Streptococcus* などのグラム陽性菌に対してはタイロシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ストレプトマイシンと同等の抗菌力を示し、グラム陰性菌に対して一般にオキシテトラサイクリン、ストレプトマイシンよりは劣るが、タイロシン、スピラマイシンよりは優れた成績であった。

近藤らは一般好気性菌20株、嫌気性菌23株について試験を行った。

その成績は、勝野らの成績と同様にグラム陰性菌に対する抗菌力は弱かったが、一部の菌株を除く *Clostridium* には比較的安定した抗菌力を示し、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* などのグラム陽性菌には優れた抗菌力を示した。なお、真菌に対しては抗菌性は認められなかった。

また、鈴木らは豚のヘモフィルス感染症の主因菌の1つである *H. pleuropneumoniae*

表2 各種抗生物質に対する一般細菌の感受性

| 菌 株 | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | |
|--|---------------------------------|-------|-------------|---------------------|--------|---------------|
| | チアムリン | タイロシン | スピラ マイシン | オキシテ トラサイ クリン | ペニシリン | ストレプト マイシン |
| gram(+) rods | | | | | | |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> NIAHJ | 6.25 | 0.20 | 0.78 | 6.25 | 0.025 | 25.00 |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> A-7 NIHJ | 0.10 | 3.12 | 3.12 | 3.12 | 6.25 | 12.50 |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> M406 MGL | 0.20 | 1.56 | 3.12 | 0.78 | 1.56 | 6.25 |
| <i>Corynebacterium pyogenes</i> ATCC 19411 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.10 | >25 |
| <i>Clostridium perfringens</i> Okinawa | 0.39 | 0.39 | 3.12 | 25.00 | 25.00 | >25 |
| <i>Clostridium chauvoei</i> Kumamoto liver 1 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.014 | 0.10 | 6.25 |
| gram(+) cocci | | | | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P | 1.56 | <0.20 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 3.12 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Terajima | 0.78 | 1.56 | 12.50 | 0.39 | 1.56 | 3.12 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Smith SM | 0.78 | 1.56 | 12.50 | 0.78 | 1.56 | 3.12 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228 | 0.78 | 0.78 | 3.12 | >25 | >25 | >25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> type 3 | 0.78 | 12.50 | 12.50 | 1.56 | 1.56 | 3.12 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-1 NYSDH | 1.56 | 1.56 | 3.12 | 0.78 | 1.56 | 25.00 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-2 NYSDH | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-3 NYSDH | 0.78 | 0.20 | 3.12 | 0.05 | 0.10 | 3.12 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-4 NYSDH | 0.78 | 0.78 | 3.12 | 25 | 3.12 | 12.50 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-5 NYSDH | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 25 | 3.12 | 1.56 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> S8 DHI | 0.20 | 3.12 | 6.25 | 1.56 | 0.78 | 3.12 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> T3 RI | 0.20 | 3.12 | 6.25 | 0.78 | 0.20 | 1.56 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> D58 RI | 0.20 | 3.12 | 6.25 | 0.78 | 0.78 | 12.50 |
| <i>Streptococcus mutans</i> NCTC 10449 | 0.78 | 0.20 | 0.20 | 6.25 | <0.025 | 6.25 |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 | 0.39 | 0.39 | 0.10 | 6.25 | 0.025 | 3.12 |
| gram(-) rods | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031 | 12.50 | 25.00 | >25 | 0.78 | | 3.12 |
| <i>Brucella abortus</i> 544 | 12.50 | >25 | >25 | 6.25 | | 1.56 |
| <i>Brucella abortus</i> 19 | 3.12 | >25 | >25 | 1.56 | | 0.78 |
| <i>Brucella abortus</i> 125 | 3.12 | >25 | >25 | 3.12 | | 1.56 |
| <i>Brucella abortus</i> 99 | 3.12 | >25 | >25 | 3.12 | | 1.56 |
| <i>Brucella abortus</i> 137 | 0.05 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | | 0.39 |
| <i>Brucella melitensis</i> 16M | 3.12 | >25 | >25 | 3.12 | | 3.12 |
| <i>Brucella suis</i> 1330 | 1.56 | >25 | >25 | 3.12 | | 3.12 |
| <i>Brucella canis</i> RM6/66 | 1.56 | 12.50 | >25 | 1.56 | | 0.78 |
| <i>Brucella canis</i> QE13 | 3.12 | 25.00 | >25 | 3.12 | | 0.78 |
| <i>Pasteurella multocida</i> Kobe 5 | 6.25 | >25 | >25 | 0.78 | | 6.25 |

未発表：勝野正則ら（東北大学）

の基準株ならびに野外分離株計 26 株を用いてチアムリンに対する感受性試験を行ったところ、MIC 値は 2.5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2) 各種 *Mycoplasma* に対する抗菌力

勝野らは 19 株の *Mycoplasma* を供試し、チアムリンに対する感受性試験を行ったが、そのすべてが MIC 0.0125 ~ 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、また、同一菌株について 5 種の他剤との比較試

験を行い、オキシテトラサイクリン、スピラマイシンよりは明らかに優れた抗菌力を有していた(表 3)。

近藤らも 12 株の *Mycoplasma* に対する抗菌力試験を行いタイロシンとの比較を行ったが、チアムリンの抗菌力は一般的にタイロシンより優れていた。

表3 各種マイコプラズマに対する抗菌力

| 菌 株 | MIC ($\mu\text{g} / \text{ml}$) | | | | | |
|--|-----------------------------------|----------|---------|-------------|------------|----------|
| | チアムリン | タイロシン | スピラマイシン | オキシテトラサイクリン | クロラムフェニコール | フラゾリドン |
| <i>Mycoplasma gallisepticum</i> S6 | 0.025 | 0.05 | 3.12 | 1.56 | 3.12 | 1.56 |
| <i>Mycoplasma gallisepticum</i> KP 13 | 0.0125 | <0.00156 | 0.39 | 0.78 | 0.025 | 0.00156 |
| <i>Mycoplasma gallisepticum</i> PG 31 | 0.0125 | <0.00156 | 1.56 | 0.78 | <0.00156 | 0.0125 |
| <i>Mycoplasma meleagridis</i> 886 | 0.39 | 0.20 | >25 | 6.25 | 3.12 | 3.12 |
| <i>Mycoplasma synoviae</i> WVU 1853 | 0.05 | 0.05 | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 6.25 |
| <i>Acholeplasma laidlawii</i> PG 10 | 0.20 | 0.05 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 3.12 |
| <i>Mycoplasma mycoides</i> var <i>mycoides</i> PG1 | 0.10 | 0.05 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 0.39 |
| <i>Mycoplasma bovigenitalium</i> PG 11 | 1.56 | 0.05 | 6.25 | 0.78 | 0.78 | 0.10 |
| <i>Mycoplasma agalactiae</i> PG 2 | 0.78 | 0.78 | 6.25 | 0.78 | 3.12 | 0.20 |
| <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> 11 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 3.12 | 25.00 | 0.20 |
| <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> Tachikawa | 0.78 | 0.10 | 0.10 | 0.20 | 0.05 | 0.10 |
| <i>Mycoplasma hyorhinis</i> BTS 7 | 0.39 | 0.78 | 3.12 | 0.39 | 3.12 | 1.56 |
| <i>Mycoplasma hyorhinis</i> PG 29 | 0.78 | 0.78 | 6.25 | 3.12 | 6.25 | 1.56 |
| <i>Mycoplasma pulmonis</i> PG 22 | 0.0125 | <0.00156 | 0.78 | 0.39 | <0.00156 | <0.00156 |
| <i>Mycoplasma pulmonis</i> M 53 | 0.78 | <0.00156 | >25 | 0.39 | <0.00156 | 0.00312 |
| <i>Mycoplasma arthritidis</i> PG 6 | 0.05 | 3.12 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 1.250 |
| <i>Mycoplasma canis</i> PG 14 | 0.39 | <0.00156 | 6.25 | 1.56 | <0.00156 | <0.00156 |
| <i>Mycoplasma felis</i> ATCC 23391 | 1.56 | 0.78 | >25 | 6.25 | 6.25 | 3.12 |
| <i>Mycoplasma hominis</i> Type I PG 21 | 0.025 | 12.50 | >25 | 0.78 | 12.50 | 25.00 |

未発表：勝野正則ら (東北大学)

表4 野外分離耐性 *M. gallisepticum* に対する抗菌力

| SP:SPE:TC:CP | MIC ($\mu\text{g} / \text{ml}$) | |
|---|-----------------------------------|-------|
| | チアムリン | タイロシン |
| 耐性 <i>M. gallisepticum</i> A-72 (100, 3, 1, 30) | 0.0125 | 0.20 |
| S 4 A (>100, 3, 1, 30) | 0.05 | 0.78 |
| E-7 (>100, 10, 1, 10) | 0.0125 | 0.78 |
| A-69 (>100, 10, 1, 10) | 0.05 | 0.78 |
| Kp-13 (1, 10, 1, 30) | 0.0125 | 0.10 |
| 感受性 S-6 | 0.025 | 0.10 |

SP:スピラマイシン SPE:スペクチノマイシン TC:テトラサイクリン
CP:クロラムフェニコール

未発表：近藤房生ら (三共株式会社)

表5 *Mycoplasms hyopneumoniae* に対する感受性試験

| | Minimum inhibitory concentration in $\mu\text{g} / \text{ml}$. | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|----|----|----|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | 40 | 20 | 10 | 5 | 2.5 | 1.25 | 0.63 | 0.32 | 0.16 | 0.08 | 0.04 | 0.02 |
| Chlortetracycline | 11 | 10 | 3 | 18 | 13 | | | | | | | |
| Tetracycline | | | | | | 9 | 9 | 6 | 16 | 15 | | |
| Oxytetracycline | | | | | 10 | 4 | 9 | 4 | 20 | 8 | | |
| Doxycycline | | | | | 1 | 10 | 8 | 6 | 10 | 17 | 3 | |
| Erythromycin | | 3 | 26 | 25 | 1 | | | | | | | |
| Kitasamycin | | | | | | 10 | 40 | 5 | | | | |
| Spiramycin | | | | | | | 7 | 26 | 18 | 4 | | |
| Josamycin | | | | | | | | 25 | 29 | | 1 | |
| Tylosin | | | | | | | | | 1 | 20 | 31 | 3 |
| Lincomycin | | | | | | | | | 26 | 26 | 3 | |
| Tiamulin | | | | | | | | | | | 28 | 27 |
| Neomycin | | | 1 | 20 | 21 | 6 | 5 | | 2 | | | |
| Kanamycin | | | | | 15 | 26 | 10 | | 4 | | | |

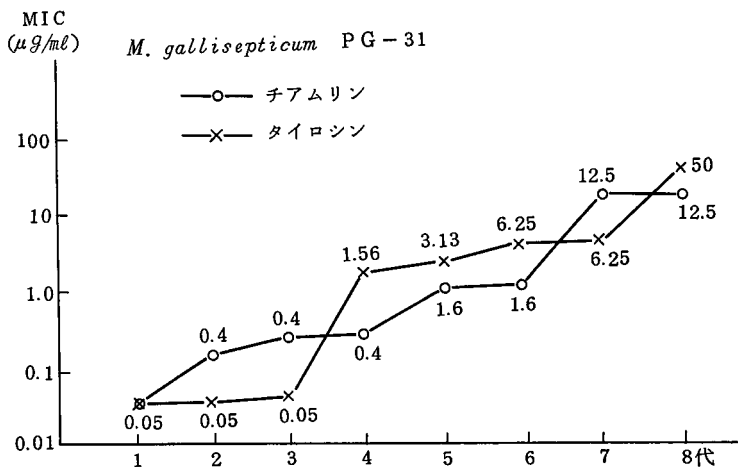
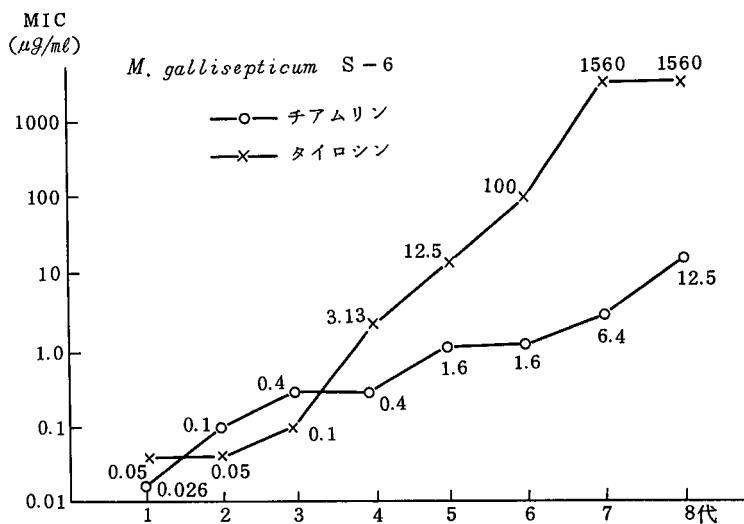
山本孝史ら, 8th international pig veterinary society proceeding, P116, (1984)

スピラマイシン、スペクチノマイシン、テトラサイクリンおよびクロラムフェニコールに対して耐性を示す野外分離の *Mycoplasma gallisepticum* (以下 *M. gallisepticum*) 5株について感受性試験を行った結果は表4に示したとおり、高い感受性がみられ、対照薬剤のタイロシンに比較しはるかに優れた成績であった。

表6 *T. hyodysenteriae* に対する抗菌力

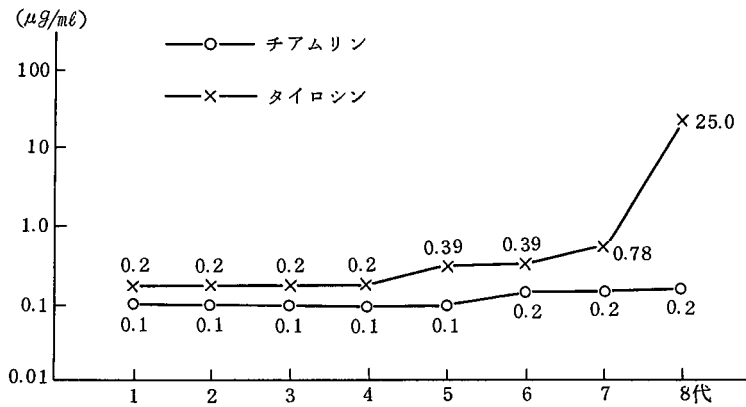
| 菌 株 | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | |
|--------------------------|---------------------------------|-------|
| | チアムリン | タイロシン |
| <i>T. hyodysenteriae</i> | RD-291 | 6.25 |
| | CD-1 | 100 |
| | YD-3 | 3.13 |
| | K-29 | >100 |
| | OJ-70 | 25 |

未発表：近藤房生ら（三共株式会社）



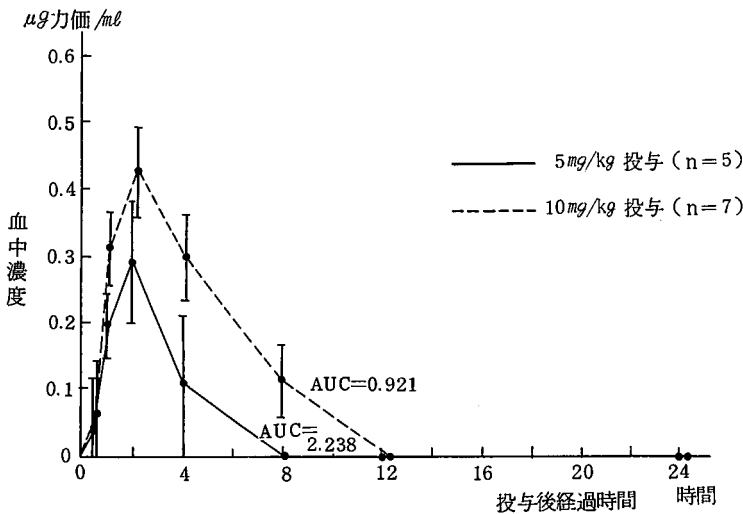
未発表：近藤房生ら（三共株式会社）

図2 チアムリン、タイロシンに対する *M. gallisepticum* の耐性獲得



未発表：近藤房生ら（三共株式会社）

図3 チアムリン, タイロシンに対する *M. hyopneumoniae* の耐性獲得



測定法：*Micrococcus luteus* を検定菌とするカップ法で測定

未発表：中野正和ら（日本全薬工業株式会社）

図4 血中濃度推移（ブタ）

また、豚流行性肺炎の原因菌である *Mycoplasma hyopneumoniae* (以下 *M. hyopneumoniae*) に対しても他薬剤と比較して優れた抗菌力を示した (表5)。

3) 豚赤痢菌に対する抗菌力

近藤らは野外分離の *T. hyodysenteriae* 5株を用いタイロシンとの比較で抗菌力試験を行い、0.025~0.05 µg/ml の MIC 値を測定した (表6)。

一方、柏崎ら²⁾は主として豚赤痢罹患豚から分離した野外株 23 株についてチアムリンおよび

ピキノキサリン系、ニトロイミダゾール系等の薬剤計 43 種に対する感受性試験を行った。

その結果によると、チアムリンは MIC ≤ 0.10~0.20 µg/ml で *Treponema* に対して特に有効とされているカルバドックスとほぼ同等の成績で供試薬剤中最も優れた抗菌力を示した。

4) 試験管内耐性獲得

M. gallisepticum 2 株および *M. hyopneumoniae* 1 株を用い増量の継代法によって 8 代継代しチアムリンおよびタイロシンに対する試験管内耐性獲得について検討した結果は、

図2, 3に示すとおりで、耐性獲得度からみると *M. gallisepticum* においては480倍であったのに対し、タイロシンは31200倍と高い耐性獲得を示した。一方、*M. hyopneumoniae* においては、チアムリンではわずかに2倍に耐性獲得したのみであったが、タイロシンに対しては125倍の耐性を獲得した。

また、*T. hyodysenteriae* 2株を用いて試験管内耐性獲得試験を実施し、1週間を1世代とする継代法により15代継代したが耐性獲得は認められなかった。すなわち実験開始時(初代)のチアムリンのMICは2株とも0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが15代継代後も同値を示した。

5) チアムリンの作用機序

チアムリンの抗菌作用はチアムリンが細菌中のリボゾームと特異的に結合し、ポリペプチド鎖の伸長に必要な酵素ペプチジルトランスフェラーゼの活性を抑制することによって細菌の蛋白質合成を阻害するものであると考えられている。

6. 一般薬理

チアムリンをマウス、ラット等に大量投与(30~300 mg/kg)し、一般行動、中枢神経系、呼吸・血圧に及ぼす影響等について観察したが、経口投与では問題となる作用は全く観察されなかった。

7. 吸収・分布・排泄

1) 吸収

ブタにおいて経口投与により速やかに吸収され、血中濃度は2時間後に最高になった(図4)。

2) 分布

吸収されたチアムリンは肺に最も高く分布し、呼吸器系疾患の予防・治療剤として理想的な分布を示した。

3) 排泄

ブタに対して5 mg/kg 経口投与した場合、8時間後、10 mg/kg 投与で12時間後にそれぞれ測定限界以下となり速やかに糞中、尿中に排泄される。犬に投与した結果では、糞中に55~72

%, 尿中に14~36%が排泄された。

8. 安全性

1) ブタに対する安全性試験

ブタに対して常用量(10 mg/kg)の5倍量まで2週間連続経口投与しても特記すべき変化は認められず安全性が高いことが確認された。

2) チアムリンと各種抗菌性物質と同時投与した際の安全性

国内で使用されている代表的な抗生物質10種(デストマイシンA, タイロシン, オキシテトラサイクリン, バシトラシン, キタサマイシン, マカルボマイシン, パージニアマイシン, コリスチン, カナマイシン, フラボフォスフォルポール), サルファ剤1種(スルファジメトキシ), フラン剤1種(フラゾリドン)およびカルバドックスの計13種の各抗菌性物質とチアムリンを飼料に添加してブタに同時に10日間投与し、その後5日間観察し各種検査について検討したが、同時投与における影響は何ら観察されず安全性が確認された。

3) チアムリンと抗コクシジウム剤を同時投与した際の安全性

まず、国内で市販されている代表的な抗コクシジウム剤7剤(モネンシン, サリノマイシン, ゴーレン, クロピドール, アンプロリウム, ナイカルバジン, デコキネート)を用い、これらの個々(飼料添加)とチアムリン(飲水投与)とをニワトリに3日間同時投与し、その後7日間安全性を観察した。その結果、モネンシンおよびサリノマイシンのポリエーテル系抗生物質とチアムリンとの同時投与は増体成績が悪く、また脚麻痺様症状の発生が認められたが、その他の抗コクシジウム剤との併用は何ら特筆すべき影響は認められなかった。

さらに現在市販されているポリエーテル系抗生物質のモネンシン, サリノマイシンおよびラサロシッドについて前試験と同様にチアムリンとの同時投与試験を行い、ニワトリに対する安全性を調べた。その結果は表7に示すとおり、モネンシンおよびサリノマイシンでは前の試験

表7 チアムリンとポリエーテル系抗生物質の同時投与試験成績

| 薬 | 剤 | 検査頭数 | 相対増体率 (%) | 臨床所見 |
|-------------|-------------------------|------|-----------|------|
| 1. ラサロシッド | 75 ppm + チアムリン 250 ppm | 10 | 106.8 | — |
| 2. " | 75 ppm + " 125 ppm | " | 105.2 | — |
| 3. " | 75 ppm + " 0 | " | 103.9 | — |
| 4. " | 125 ppm + チアムリン 250 ppm | " | 107.6 | — |
| 5. " | 125 ppm + " 125 ppm | " | 99.1 | — |
| 6. " | 125 ppm + " 0 | " | 105.5 | — |
| 7. モネンシン | 80 ppm + チアムリン 250 ppm | " | 53.2 | — |
| 8. " | 80 ppm + " 125 ppm | " | 71.5 | — |
| 9. " | 80 ppm + " 0 | " | 103.8 | — |
| 10. " | 125 ppm + チアムリン 250 ppm | " | 46.6 | 1 |
| 11. " | 125 ppm + " 125 ppm | " | 59.6 | 1 |
| 12. " | 125 ppm + " 0 | " | 103.1 | — |
| 13. サリノマイシン | 50 ppm + チアムリン 250 ppm | " | 57.6 | 2 |
| 14. " | 50 ppm + " 125 ppm | " | 89.4 | 1 |
| 15. " | 50 ppm + " 0 | " | 101.6 | — |
| 16. " | 0 + チアムリン 250 ppm | " | 112.1 | — |
| 17. " | 0 + " 125 ppm | " | 103.9 | — |
| 18. Control | | " | 100.0 | — |

*数字は発症羽数, —は発症例なし。

未発表: 草野健一ら (三共株式会社)

表8 モネンシンとチアムリン併用による抗コクシジウム活性

| 配合比 | | 盲腸病変値※ | 相対増体率 (%) |
|----------------|----------------|--------|-----------|
| モネンシン (飼料中ppm) | チアムリン (飲水中ppm) | | |
| 125 | | 0.9 | 85.6 |
| | 125 | 2.7 | 86.8 |
| 125 | 125 | 0 | 59.8 |
| 100 | 125 | 0 | 67.6 |
| 75 | 125 | 0.25 | 79.7 |
| 50 | 125 | 0 | 88.2 |
| 25 | 125 | 1.0 | 91.1 |
| 125 | 125 | 1.7 | 94.7 |
| 感染無投薬区 | | 2.6 | 81.9 |
| 非感染無投薬区 | | 0 | 100.0 |

未発表: 草野健一ら (三共株式会社)

と同様に増体成績が悪く、脚麻痺様症状が認められたが、ラサロシッドにおいては投薬量75~125ppmで、特に悪影響は認められず、チアムリンとの同時投与において安全であることが確認された。

※盲腸病変値の算出法

盲腸部の病変を肉眼的に0 (正常) ~ 4 (重度病変) の5段階に判定し次の計算により病変値を求める。

$$(4) \times \text{羽数} \times 2 \quad \text{最高値} = 4 \times 5 \times 2 = 40$$

$$(3) \times \text{羽数} \times 2$$

$$(2) \times \text{羽数} \times 2$$

$$(1) \times \text{羽数} \times 2$$

$$0 \times \text{羽数} \times 2$$

計算値 40~31 31~21 20~11 10~1 0.9~0

効果判定 - + ++ +++

また、モネンシンとチアムリンの単独ならびに同時投与による各種投与濃度における抗コクシジウム活性を検討した。その結果、モネンシン125ppm単独と、モネンシン25ppmとチアムリン125ppmの同時投与を比較するとほぼ同

程度の抗コクシジウム活性であった(表8)。

このことからチアムリンとモネンシン同時投与の場合、低用量のモネンシンでも最適の抗コクシジウム活性を示す組織内濃度になったものと判断された。

9. 臨床試験

1) 豚赤痢に対する臨床効果試験

全国11カ所の試験機関で351頭の豚を用いて豚赤痢に対するチアムリンの臨床効果試験を実施した。投与量別の臨床成績は表9に示したとおりである。チアセプチン散を飼料中に0.25% (チアムリンとして50ppm), 0.5% (100ppm), 1% (200ppm) および1.5% (300ppm) 添加し、5~10日間投与で、いずれも95%以上の治療率で優れた治療効果が認められた。

2) 豚流行性肺炎に対する予防効果試験

国内12カ所の試験機関で553頭の豚を用いて試験を行った。投与量別の臨床成績は表10に示したとおりである。チアセプチン散を飼料中に0.25% (50ppm), 0.5% (100ppm), 0.75% (150ppm) および1% (200ppm) を添加した投与区で、5~10日間投与で有効であった。50ppm以上の投与区では投与量が高くなるに従い、肺の肉眼的病変度を累積法で有意差検定を行った結果、危険率1%で有意差がみられ、病変は軽度になる傾向が認められた。また、1日当りの平均増体体重および飼料要求率も良くなった。

3) 豚ヘモフィルス感染症に対する臨床効果

2カ所の試験機関で155頭の豚を用いて試験が行われ、試験依頼先別の臨床成績は表11に示したとおりである。

山田らの50, 100, 200ppmの試験で病変のみられたものは順に40%, 30%, 20%, 対照区50%であり、抗体陽性率は同じく20%, 40%, 40%, 対照区50%であった。1日当りの平均増体体重は50ppm 597g, 200ppm 636g, 対照区556gであり、投与量が高くなるに従い病変が少なく、増体成績もすぐれていた。一方、大岩らの100ppmでの試験で、病変がみられたのは投与区

表9 豚赤痢に対するチアムリンの投与量および投与期間別の試験成績

| 投与量 (ppm) | 投与期間 (日) | 治癒頭数 / 検査頭数 | 有効率 (95%信頼限界) |
|-----------|----------|------------------|------------------|
| 50 | 5 | 3/5 | 60 (14.7-94.3) |
| | " | 10/10 | 100 (69.2-100) |
| | " | 15/15 | 100 (78.2-100) |
| | " | 8/8 | 100 (63.1-100) |
| | 計 | 36/38 | 94.7 (82.3-99.4) |
| 100 | 5 | 4/5 | 80 (28.4-99.5) |
| | " | 10/10 | 100 (69.2-100) |
| | " | 10/10 | 100 (") |
| | " | 8/8 | 100 (63.1-100) |
| | " | 37/37 | 100 (90.5-100) |
| | " | 34/34 | 100 (89.7-100) |
| | " | 14/14 | 100 (76.8-100) |
| | 6 | 39/39 | 100 (91.0-100) |
| | 7 | 24/24 | 100 (85.8-100) |
| | " | 10/10 | 100 (69.2-100) |
| | 10 | 9/10 | 90 (55.5-99.5) |
| " | 10/10 | 100 (69.2-100) | |
| " | 6/6 | 100 (54.1-100) | |
| 計 | 215/217 | 99.1 (93.7-99.9) | |
| 200 | 5 | 4/5 | 80 (28.4-99.5) |
| | " | 10/10 | 100 (69.2-100) |
| | " | 10/10 | 100 (") |
| | " | 10/10 | 100 (") |
| | 7 | 10/10 | 100 (") |
| | " | 13/13 | 100 (75.3-100) |
| | 10 | 9/10 | 90 (55.5-99.8) |
| | " | 10/10 | 100 (69.2-100) |
| | " | 6/6 | 100 (54.1-100) |
| 計 | 82/84 | 97.6 (91.7-99.7) | |
| 300 | 10 | 9/10 | 90 (55.5-99.8) |
| | " | 10/10 | 100 (69.2-100) |
| | 計 | 19/20 | 95 (75.1-99.9) |
| 総投与頭数治療率 | | 352/359 | 98.1 (75.1-99.9) |
| 総対照頭数治療率 | | 0/73 | 0 (0-9) |

未発表：佐藤伝一ら(福島県白河家畜保健衛生所)

9%, 対照区39%, 菌の分離は投与区0%, 対照区16%, 1日当りの平均増体成績は投与区588g, 対照区555gであった。対照区に比較すると投与区の有効性がみられた。

表10 豚流行性肺炎に対するチアムリンの投薬量および投薬回数の有効性

| 投薬量 (ppm) | 投薬日数 ×回数 | 頭数 | 肺の肉眼的病変度 | | | | | 増体重 (g/日) | 飼料 要求率 | 肺の肉眼的病 変度による有 意差検定 |
|--------------|-------------|------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|--------------------------|
| | | | - | + | ++ | +++ | ++++ | | | |
| 25 | 10×1+5×4 | 12 | 2 | 1 | 3 | 4 | 2 | 623 | 3.27 | N. S. |
| | 10×2 | 19 | 1 | 3 | 7 | 3 | 5 | 639 | 2.92 | |
| | 10×2 | 13 | 0 | 3 | 3 | 3 | 4 | 491 | 2.98 | |
| | 小計 | 44 | 3 | 7 | 13 | 10 | 11 | | | |
| | | % | 6.8 | 15.9 | 29.5 | 22.8 | 25.0 | | | |
| 40 | 10×4 | 24 | 21 | | | | | - | - | P<0.01 |
| | | % | 87.5 | | | | | | | |
| 50 | 10×1+5×3 | 20 | 13 | 1 | 5 | 0 | 1 | - | - | P<0.01 |
| | 10×1+5×4 | 10 | 2 | 2 | 5 | 1 | 0 | 655 | 2.91 | |
| | 10×1+5×4 | 12 | 2 | 3 | 6 | 1 | 0 | 609 | 2.82 | |
| | 10×1+5×4 | 19 | 6 | 6 | 5 | 0 | 2 | 648 | 2.89 | |
| | 10×2 | 20 | 4 | 8 | 4 | 3 | 1 | 592 | 2.93 | |
| | 10×2 | 11 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 593 | - | |
| | 10×2 | 9 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 | 508 | - | |
| | 10×3 | 15 | 2 | 1 | 4 | 6 | 2 | 590 | 3.22 | |
| | 10×4 | 16 | 3 | 6 | 3 | 2 | 2 | 666 | 2.72 | |
| | 小計 | 132 | 41 | 33 | 37 | 13 | 8 | | | |
| | % | 31.1 | 25.0 | 28.0 | 9.8 | 6.1 | | | | |
| 100 | 10×1+5×3 | 27 | 23 | 0 | 2 | 2 | 0 | - | - | P<0.01 |
| | 10×1+5×4 | 9 | 1 | 5 | 2 | 1 | 0 | 752 | 2.83 | |
| | 10×1+5×4 | 9 | 2 | 5 | 2 | 0 | 0 | 668 | 2.92 | |
| | 10×1+5×4 | 18 | 7 | 5 | 4 | 1 | 1 | 674 | 2.84 | |
| | 10×2 | 8 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 563 | - | |
| | 10×2 | 10 | 4 | 2 | 4 | 0 | 0 | 513 | - | |
| | 10×2 | 14 | 6 | 4 | 2 | 2 | 0 | 629 | 2.97 | |
| | 10×3 | 15 | 3 | 4 | 7 | 1 | 0 | 737 | 2.93 | |
| | 10×4 | 8 | 5 | 1 | 2 | 0 | 0 | 535 | - | |
| | 10×4 | 17 | 6 | 5 | 4 | 2 | 0 | 645 | 2.72 | |
| 小計 | 135 | 62 | 34 | 29 | 9 | 1 | | | | |
| | % | 45.9 | 25.2 | 21.5 | 6.7 | 0.7 | | | | |
| 150 | 10×1+5×4 | 8 | 2 | 5 | 1 | 0 | 0 | 654 | 2.80 | P<0.01 |
| | % | 25 | 62.5 | 12.5 | | | | | | |
| 200 | 10×1 | 8 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 645 | 3.28 | P<0.01 |
| | 10×2 | 10 | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 583 | - | |
| | 10×2 | 6 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 546 | - | |
| | 10×3 | 15 | 6 | 5 | 3 | 1 | 0 | 778 | 2.89 | |
| | 10×4 | 16 | 7 | 5 | 2 | 2 | 0 | 699 | 2.85 | |
| | 10×4 | 9 | 3 | 4 | 2 | 0 | 0 | 521 | - | |
| | 小計 | 64 | 30 | 24 | 7 | 3 | 0 | | | |
| | % | 46.9 | 37.5 | 10.9 | 4.7 | 0 | | | | |
| 合計 | 投薬群 (%) | 407 | 159 (39.1) | 106 (26.0) | 87 (21.4) | 35 (8.6) | 20 (4.9) | | | |
| | 対照群 (%) | 146 | 15 (10.4) | 30 (20.8) | 32 (22.2) | 24 (16.7) | 43 (29.9) | | | |

中野正和ら, 日獣会誌, 35, 589 (1980)

杉山 明ら, 獣医畜産新報, No.707, 343 (1980)

表11 豚へモフィルス感染症に対するチアムリンの臨床試験成績

| 研究機関および実施者 | 投薬量(ppm) ×投与日数(日) ×回数 | 頭数 | 2回投薬終了時の抗体陽性率(%) | Haemophilus 菌分離 | 増体重(g/日) | 肉眼的肺病変頭数(%) | | 有意差 |
|---------------------|-----------------------------|-----|------------------|--------------------|----------|-------------|---------|--------|
| | | | | | | - | + | |
| 石川県南部家畜保健衛生所 山田ら | 50×10×2 | 15 | 20 | - | 597 | 9 (60) | 6 (40) | N.S. |
| | 100×10×2 | 30 | 40 | - | 603 | 21 (70) | 9 (30) | P<0.10 |
| | 200×10×3 | 15 | 40 | - | 636 | 12 (80) | 3 (20) | P<0.05 |
| | 対照群 | 30 | 50 | - | 556 | 15 (50) | 15 (50) | |
| 北海道後志家畜保健衛生所 大岩ら | 100×10×2 | 33 | - | 0 | 588 | 30 (91) | 3 (9) | P<0.05 |
| | 対照群 | 32* | - | 5 | 555 | 19 (61) | 12 (39) | |
| 総 頭 数 | | | | | | 肉眼的無病変率(%) | | 有意差 |
| 投 薬 群 | | | 93 | | | 72 / 93 | 77.4 % | P<0.01 |
| 対 照 群 | | | 62 | | | 35 / 61 | 57.3 % | |

* 1頭は検査できず

未発表：山田 ら (石川県南部家畜保健衛生所)

未発表：大岩 良ら (北海道後志家畜保健衛生所)

表12 チアムリンのブタ組織内残留試験 (μg/g)

| 組織 | 投薬量 最終投薬後 経過日数(日) | 10mg/kg投与群 | | | | | 30mg/kg投与群 | | | | |
|-------|-------------------------|------------|----|----|----|-------|------------|-------|----|----|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 6 | 7 | 1 | 2 | 3 | 6 | 7 |
| 大 腿 筋 | ND | ND | - | - | - | ND | ND | ND | ND | ND | |
| 肝 | ND | ND | - | - | - | ND | ND | ND | - | - | |
| 腎 | 0.268 | 0.025 | ND | ND | ND | 0.364 | 0.137 | 0.050 | ND | ND | |
| 心 | ND | ND | - | - | - | ND | ND | ND | - | - | |
| 肺 | 0.063 | ND | ND | - | - | 0.054 | 0.016 | ND | ND | ND | |
| 胃 | ND | ND | - | - | - | ND | ND | ND | - | - | |
| 回 腸 | ND | ND | - | - | - | ND | ND | ND | - | - | |

ND : 定量限界以下

測定法：検定菌 *Micrococcus luteus* を用い、カップ法により測定

社内報告：三共特品営業部 (1981)

10. 豚における残留試験成績

チアムリン2%散剤を水に懸濁し、チアムリンとして10mg(常用量)および30mg/kgを1日2回に分けて10日間連続経口投与した。

投与終了後、1, 2, 3, 6および7日目に大腿筋、脂肪、肝、腎、心、肺、胃、回腸を摘出し、生物学的定量法(検定菌: *Micrococcus luteus* ATCC 9431, カップ法)により残留量を測定した。本試験における定量限界は脂肪では0.08 μg/g であり、他の組織では0.04

表13 製剤名と承認事項および使用上の注意

| |
|--|
| 製剤名、製造所名：チアセブチン散(三共株式会社) タイアムチン散(日本全薬工業株式会社) |
| 成分含量：本品100g中フマル酸チアムリンをチアムリンとして2g(力価)含有する白色の散剤 |
| 用法用途：通常、本剤の下記量を飼料に均一に混ぜて、5~10日間経口投与する。 |
| 豚：飼料1kg当り50~300mg(力価)[製剤として2.5~15g] |
| 効能効果：有効菌種一本剤感受性のトレポネーマ ハイオディセンテリー、マイコプラズマ ハイオニューモニエ、ヘモフィルス |
| 適 応 症：豚赤痢、豚流行性肺炎、豚へモフィルス感染症 |
| 使用上の注意：1. 本剤はポリエーテル系抗生物質(モネンシン、サリノマイシンなど)との併用は避けること。 2. 本剤を飼料に混合する時、鼻粘膜を刺激することがあるので、出来るだけマスク等を着用すること。 3. 本剤を使用した後は手を水洗いすること。 4. 本剤を添加した飼料は3週間以内に使いきることを。 5. 休薬期間：本剤投与後下記の期間は、食用に供する目的で出荷等を行わないこと。 豚：7日間 |

μg/gであった。

10mg/kg投与群では、投与終了後3日目以降には、いずれの組織においてチアムリンは検出されなかった。また、30mg/kg投与群では、6日目以降は全ての組織が定量限界以下となった(表12)。

11. 使用上の注意点

原薬および製剤に関する各種の試験により得られた成績から、使用に際して注意を要すると

思われる事項は次のとおりである。

(1) 光照射によりわずかに変化することが認められたことより、貯蔵方法はしゃ光保存とすること。

(2) 飼料において加温条件下で、3週間以上ではチアムリン力価の低下の傾向がうかがわれたことより、本剤は飼料に混合後は3週間以内に使いきること。

(3) 鶏の抗コクシジウム剤として使用されているモネンシンおよびサリノマイシンと同時投与した場合、鶏に対し悪影響が認められたことより、本剤はポリエーテル系抗生物質との併用は避けること。

(4) 豚に対する残留性試験の成績で、6日目以降すべての組織でチアムリンは検出されなくなったことより、本剤を投与後、7日間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

以上の知見以外には、毒性試験、一般薬理試験、安全性試験ならびに野外臨床試験等から重篤な副作用を予想させる所見は認められなかった。

〔参考〕チアムリンの製剤名と承認事項および使用上の注意は表13のとおりである。

討 論 (座長：山本孝史・東大、柏崎 守・家畜衛試)

質問 (中根淑夫・全農家衛研)：野外でSEPを予防する場合、飼料中50~300ppm、5~10日間1回投与で予防できるのか。実際の投与方法を教えてください。

答 (草野健一・三共)：野外では、所定量を何回か使用し、SEPの予防をしています。

質問 (山本孝史・東大)：認可のうえで本剤は繰り返し投与は認められているのですか？

答 (松本清・三共)：繰り返し投与は、承認上の用法・用量では明記されていませんが、投与することは法律的に問題はありません。通常は5~10日間の投与を1ヵ月ごとに実施している場合もあります。

質問 (橋本和典・家畜衛試)：①チアムリンは苦味が強いと聞いているが、経口投与に際して問題はありませんか？②私どもは牛由来の種々の*Mycoplasma*に対して、本剤が*in vitro*できわめて抗菌

謝 辞

本報告に当り、多くの関係資料の提供を受けたチアムリン研究会 (三共株式会社、日本全業工業株式会社、サンド薬品株式会社、日本スクイブ株式会社) の関係者に深甚なる謝意を表する。

文 献

1) K. Yamamoto and K. Koshimizu; *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. 8th international pig veterinary society proceedings (Ghent, Belgium, August 27-31, 1984) p. 116

2) K. Kitai, M. Kashiwazaki, Y. Adachi, T. Kume and A. Arakawa; *In vitro* Activity of 43 Antimicrobial Agents Against, *Treponema hyodysenteriae*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 15, 392~395 (1979)

3) 中野正和ほか：実験的豚流行性肺炎 (SEP) に対するチアムリンの効果。日獣会誌, 33, 589~593 (1980)

4) 杉山明ほか：チアムリンによる豚流行性肺炎の予防試験, 獣医畜産新報. No. 707, 343~346 (1980)

力が高いことを報告しております。本剤の牛に対する応用についてはどのようにお考えでしょうか？

答 (松本清・三共)：①実用上、問題はありません。②*in vitro*では抗菌活性が高いことが報告されておりますが、牛への展開については今後検討したい。

質問 (高橋勇・日獣大)：*M. gallisepticum* のマクロライド耐性株に対して、チアムリンは交叉耐性がないといわれたが、交叉耐性というほどではないとしても感受性株よりMICがやや低い傾向は認められなかったか？

答 (近藤房生)：耐性倍率との比較でみると、明らかにチアムリンはマクロライド系抗生物質よりは耐性が低く4~8倍程度にとどまり、マクロライド耐性*M. gallisepticum*に対してMIC値は0.025~0.05 µg/mlの値を保持しています。